

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

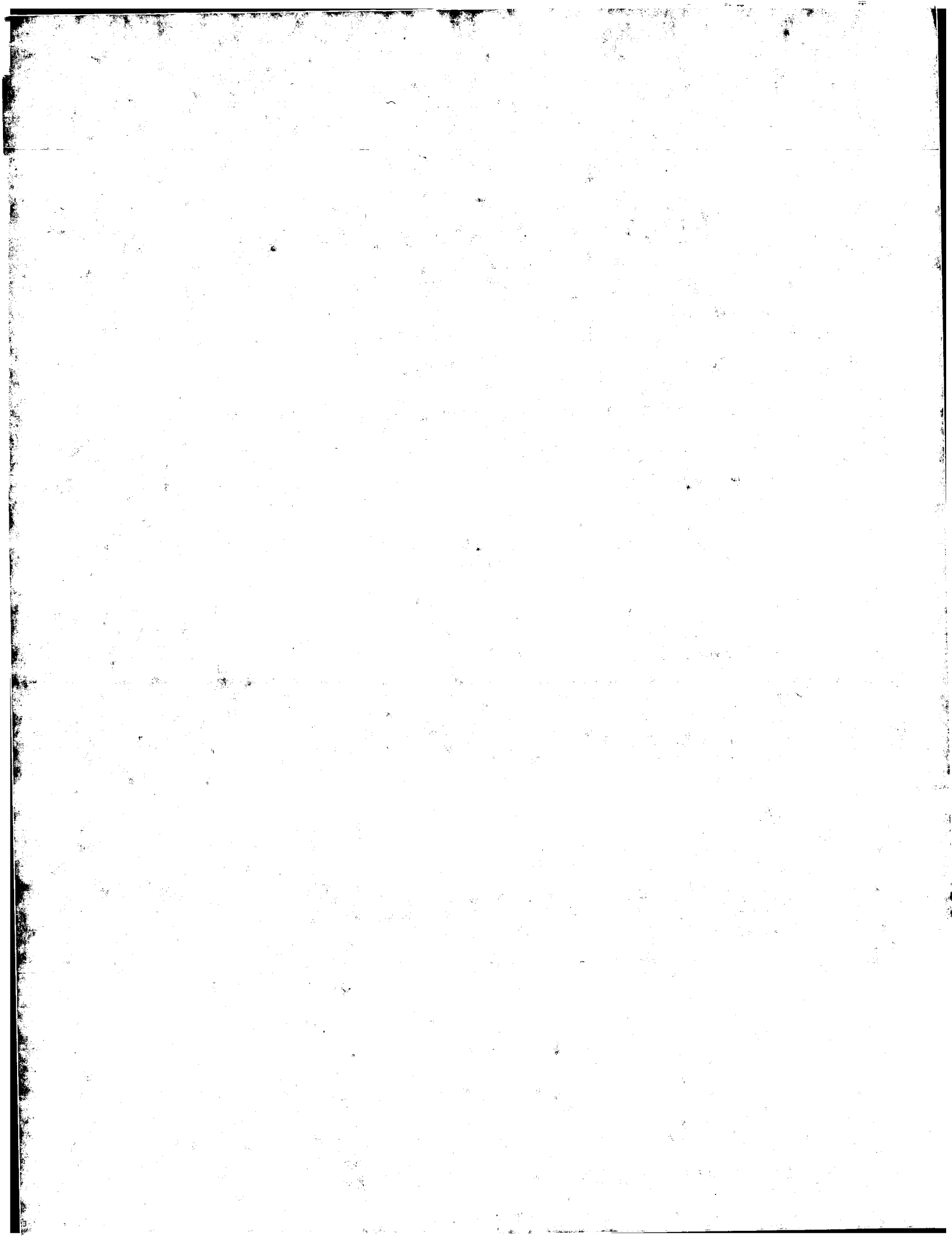
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 47/00, 31/557, 49/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 00813 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Februar 1986 (13.02.86)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE85/00237 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juli 1985 (18.07.85) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 34 28 264.5 (32) Prioritätsdatum: 27. Juli 1984 (27.07.84) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 170/78, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BETTER, Bernhard [DE/DE]; General Barby Str. 25, D-1000 Berlin 51 (DE). GROSSE, Evelyn [DE/DE]; Intzestr. 24b, D- 1000 Berlin 48 (DE). ZIMMERMANN, Ingfried [DE/ DE]; Gollanczstr. 28c, D-1000 Berlin 28 (DE). TACK, Johannes-Wilhelm [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D- 1000 Berlin 20 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FR (europäisches Pa- tent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäi- sches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (eu- ropäisches Patent), SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING GELS

(54) Bezeichnung: GELHALTIGE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

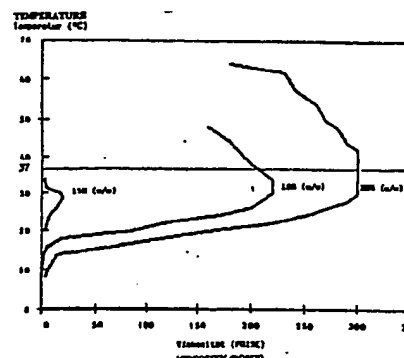
(57) Abstract

Pharmaceutical compositions or diagnostic products contain-
ing Pluronic F-127 are disclosed which contain a therapeutic or diag-
nostic active quantity of the active principle and from 18 to 19% by
weight of the gel-forming Pluronic F-127, as well as a method for the
preparation of said products.

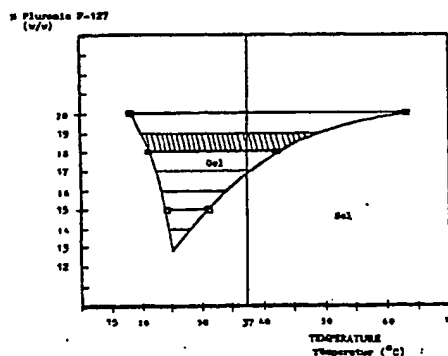
(57) Zusammenfassung

Pluronic F-127-haltige Arzneimittel oder diagnostische Mittel,
die eine therapeutisch oder diagnostisch wirksame Menge eines
Wirkstoffes und 18-19 Gew.-% des Gelbindners Pluronic F-127 ent-
halten und ein Verfahren zur Herstellung dieser Mittel.

VELOCITY OF PLURONIC F-127 SOLUTIONS WITH VARIOUS
PERCENTAGES OF PLURONIC F-127 AS FUNCTION OF TEMPERATURE AND
CONCENTRATION
Viskositäten von Pluronic F-127 Lösungen mit verschiedenen prozentualen
Anteilen an Pluronic F-127 in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentrat.



GEL-SOL CONDITIONS OF PLURONIC F-127 SOLUTIONS
Gel-sol-Bereiche von Pluronic F-127-Lösungen



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Gelhaltige pharmazeutische Zubereitungen

Die Erfindung betrifft neue Gelformulierungen für therapeutische und diagnostische Zwecke sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Formulierungen.

Aus der DE-OS 30 01 454 sind Lyophilisat-Formulierungen von Hydroxylgruppen-haltigen Polymeren mit Prostaglandinen bekannt, die vor der Applikation in gebrauchsfertige viskose Lösungen umgewandelt werden. Der Nachteil dieser Formulierungen ist, daß sich dabei Klümpchen bilden, die die Freisetzung des Wirkstoffes erschweren oder sogar verhindern. In der DE-OS 33 07 816 werden Lyophilisate von Alkalipolyacrylaten beschrieben, die mit wäßrigen Lösungen von Prostaglandinen versetzt werden. Aus dieser Formulierung wird der Wirkstoff zwar besser freigesetzt, unbefriedigend bleibt jedoch nach wie vor die zum Teil inhomogene Einarbeitung des Wirkstoffes in derartige Gele mit gleichbleibend hoher Viskosität und vor allem die Applizierbarkeit dieser Gele durch den Anwender. Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Gelformulierungen für Wirkstoffe mit begrenzter Stabilität zu entwickeln, die in Körperhöhlen oder an Körperflächen zur Anwendung kommen sollen.

In CA 1072-413 (Derwent-Publikations-Nr. 18422C/11) wird die Anwendungsmöglichkeit von Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren als Träger von Pharmazeutika für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung an der Körperoberfläche oder in Körperhöhlen genannt. Der Gewichtsprozentanteil an Gel-Anteilen wird mit 15-50% angegeben. Der bevorzugte Bereich geht aus dem Ausführungsbeispiel mit 30- Gew.-% hervor: 20% Pluronic F 127 und 10% Pluronic L 44 in wäßriger Lösung.

Weitere Angaben über die Verwendung von Pluronic F-127-Zubereitungen findet man nur noch für die ophthalmologische Praxis (DE-OS 27 03 152).

Es wurde nun gefunden, daß sich für die therapeutische und diagnostische Anwendung von Pluronic F-127-Gelformulierungen in Körperhöhlen oder an Körperflächen der Anteil von 18 bis 19 Gewichtsprozent an Pluronic F-127 als besonders vorteilhaft in diesen Formulierungen erweist. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Pluronic F-127-Gelformulierungen für die therapeutische und diagnostische Anwendung.

Wäßrige Pluronic F-127-Lösungen mit einem Pluronic F-127-Anteil von 18-19 Gewichtsprozenten sind bei tiefen und hohen Temperaturen leicht bewegliche Flüssigkeiten mit niedriger Viskosität und nur bei mittleren Temperaturen (20-50°C) bilden sie hochviskose Gele. Dieses reversible Sol-Gel-Verhalten erlaubt es, den gelösten Wirkstoff leicht in eine gekühlte Pluronic F-127-Lösung homogen einzuarbeiten und in ein geeignetes Applikationssystem aufzuziehen (z.B. Spritze mit Katheterschlauch). Während und unmittelbar nach der Anwendung bildet sich am Applikationsort ein hochviskoses Gel.

In Abbildung 1 ist das Temperatur-abhängige Viskositätsverhalten von Pluronic F-127-Lösungen mit unterschiedlichen Anteilen an Pluronic F-127 graphisch dargestellt. Man erkennt aus dieser Abbildung, daß eine optimale Viskosität für den Körpertemperaturbereich mit Lösungen erreicht wird, deren Anteil an Pluronic F-127 zwischen 18 und 19 Gewichtsprozent liegt. Eine 20%ige Pluronic F-127-Lösung muß, um den Wirkstoff in Lösung zu bringen, bereits tiefer gekühlt werden als eine 18-19%ige Lösung. Abbildung 2, in der der prozentuale Anteil an Pluronic F-127 gegen die Temperatur aufgetragen wurde, verdeutlicht ebenfalls, warum der Bereich 18-19% ein besonders bevorzugter Bereich für galenische Zubereitungen ist. Alle Lösungen mit einem Anteil von 18-19% Pluronic F-127 liegen im Körpertemperaturbereich von 37°C als Gel vor und müssen zur Lösung des Wirkstoffes nicht unter 17°C gekühlt werden.

Die Viskositäten wurden mittels eines Rotationsviskosimeters (Haake Viskotester VT02) gemessen.

Pluronic F-127-Formulierungen der vorliegenden Erfindung haben gegenüber den bisher üblichen Gelen auf der Basis von Zellosederivaten den Vorteil, daß der Wirkstoff in kühlem Zustand ohne besondere Kühlung eingearbeitet werden kann, daß Pluronic F-127 sterilisiert werden kann, ohne sein Gel-Verhalten zu verändern und daß der Wirkstoff in Pluronic F-127-Lösungen eine Kurzzeitstabilität besitzt. Alle Pluronic F-127-Formulierungen sind in kühlem Zustand leicht applizierbar und garantieren vor ihrer Erwärmung und Gelbildung einen intensiven Schleimhautkontrast-Eeschlag. Pluronic F-127 stellt einen guten Schleimhaut-verträglichen Gelbildner dar, der toxilogisch unbedenklich ist und vom Körper nach einiger Zeit resorbiert wird.

Die Erfindung betrifft sowohl Gelformulierungen mit Prostaglandinen, Steroidhormonen, Antimykotika und Antibiotika für therapeutische Zwecke als auch Gelformulierungen mit Röntgenkontrastmitteln, Ultraschallkontrastmitteln und NMR-Kontrastmitteln für diagnostische Zwecke. Die Erfindung betrifft ebenso ein Verfahren zur Herstellung von Gelformulierungen mit den oben genannten Substanzen. Die erfindungsgemäßen Gelformulierungen enthalten den Wirkstoff in der therapeutisch oder diagnostisch wirksamen Dosis, die für die in Betracht kommenden Wirkstoffe hinlänglich bekannt ist. Gegebenfalls werden den neuen Formulierungen in der Galenik bekannte und übliche Hilfsstoffe hinzugefügt.

Die vaginale Anwendung von Sulproston (16-Phenoxy-prostaglandin-E₂-methansulfonamid)-haltigem Pluronic F-127-Gel bei graviden Meerschweinchen führte stets zu einem raschen Einsetzen von Uteruskontraktionen. Die überwiegende Zahl der behandelten Tiere abortierte.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele verdeutlicht, ohne dadurch begrenzt zu werden.

Beispiel 1

1,9g Pluronic F-127 werden bei einer Temperatur von etwa 15°C in 6,4g Wasser (für Injektionszwecke) vollständig gelöst. Die auf 10°C gekühlte Lösung wird über ein Membranfilter mit 1,2 µm Porenweite filtriert, in 10 ml Vials abgefüllt und bei 120°C 20 Minuten im Autoklaven sterilisiert. Die Pluronic F-127-Lösungen werden bei Temperaturen unter 8°C gelagert. Zur Herstellung der wirkstoffhaltigen gebrauchsfertigen Formulierung wird der Inhalt einer Ampulle mit 100 µg des Wirkstoffes 16-Phenoxyprostaglandin-E₂-methansulfonamid mit 2,0 ml Wasser (für Injektionszwecke) aufgenommen und in das Vial mit der gekühlten Pluronic-F-127-Lösung gegeben. Nach kurzem Schütteln entsteht eine klare homogene Lösung, die bei Temperaturen oberhalb 18°C geliert.

Beispiel 2

64,6 g demineralisiertes Wasser werden auf 45 bis 50°C erwärmt, darauf nacheinander 29,9 g Amidotrizoesäure, 8,0g Meglumin, 0,32 g Natriumhydroxid und 0,04 g Dinatriumedetat eingebracht und unter Konstanthaltung der Temperatur (45-50°C) gelöst. In die auf etwa 10°C abgekühlte Lösung wird 23,1 g Pluronic F-127 eingetragen und unter gelegentlichen Umrühren bis zur vollständigen Lösung des Gelbildners bei Kühlschranktemperatur gelagert. Nach dem Filtrieren entsteht eine klare farblose bis schwach gelbe Lösung, die bei Temperaturen oberhalb 18°C geliert.

Patentansprüche

- 1) Pluronic F-127-haltige Arzneimittel oder diagnostische Mittel, enthaltend eine therapeutisch oder diagnostisch wirksame Menge eines Wirkstoffes und 18-19 Gewichtsprozent des Gelbildners Pluronic F-127.
- 2) Arzneimittel für intravaginale und/oder intrazervikale Anwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Prostaglandin darstellt.
- 3) Arzneimittel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Prostaglandin Prostaglandin-E₂ oder ein Derivat davon darstellt.
- 4) Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Prostaglandin-E₂-Derivat 16-Phenoxy-prostaglandin-E₂-N-methansulfonamid darstellt.
- 5) Diagnostisches Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Kontrastmittel ist.
- 6) Diagnostisches Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein jodhaltiges Röntgenkontrastmittel ist.
- 7) Diagnostisches Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Ultraschall- oder NMR-Kontrastmittel ist.
- 8) Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Antibiotikum oder Antimykotikum ist.

- 9) Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein östrogenes Steroidhormon ist.
- 10) Verwendung von Mitteln, enthaltend Pluronic F-127 und Prostaglandin E_2 -Derivaten, zur Abortvorbereitung.
- 11) Verwendung eines Mittels, bestehend aus Pluronic F-127 und Prostaglandin E_2 zur Geburtseinleitung.
- 12) Verwendung von Mitteln, bestehend aus Pluronic F-127 und einem Kontrastmittel, für Diagnoseverfahren.
- 13) Verfahren zur Herstellung von Pluronic F-127-haltigen Mitteln, enthaltend eine therapeutisch oder diagnostisch wirksame Menge eines Wirkstoffes und 18-19 Gewichtsprozent des Gelbildners Pluronic F-127.
- 14) Verfahren zur Herstellung von Mitteln für intravaginale und/oder intrazervikale Anwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Prostaglandin darstellt.
- 15) Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Prostaglandin Prostaglandin- E_2 oder ein Derivat davon darstellt.
- 16) Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Prostaglandin- E_2 -Derivat 16-Phenoxy-prostaglandin- E_2 -N-methansulfonamid darstellt.
- 17) Verfahren zur Herstellung eines diagnostischen Mittels gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Kontrastmittel ist.

- 18) Verfahren zur Herstellung eines diagnostischen Mittels gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein jodhaltiges Röntgenkontrastmittel ist.
- 19) Verfahren zur Herstellung eines diagnostischen Mittels gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Ultraschall- oder NMR-Kontrastmittel ist.
- 20) Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Antibiotikum oder Antimykotikum ist.
- 21) Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein östrogenes Steroidhormon ist.

Abb. 1: Viskosität von Pluronic F-127 Lösungen mit verschiedenen prozentualen Anteilen an Pluronic F-127 in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration

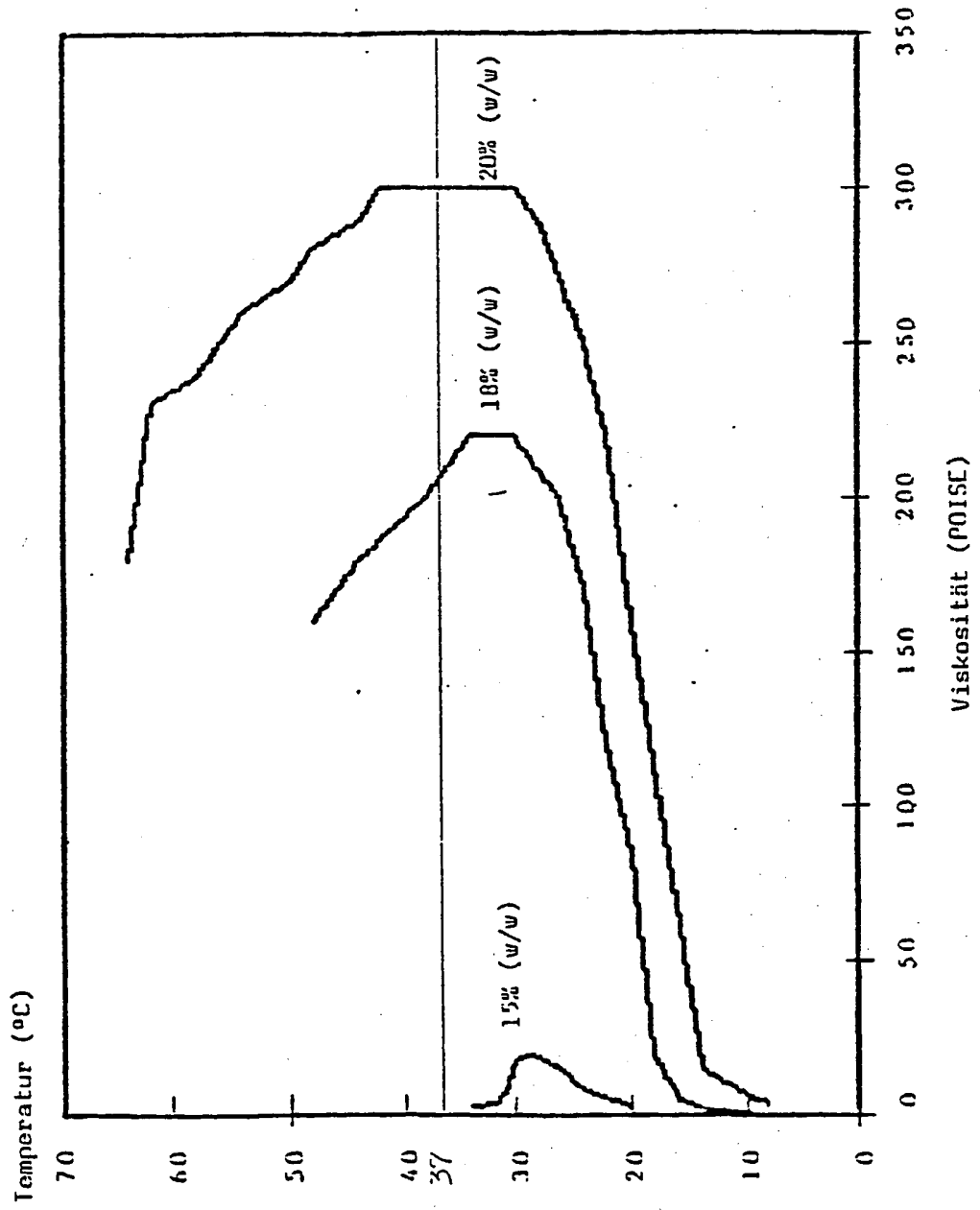
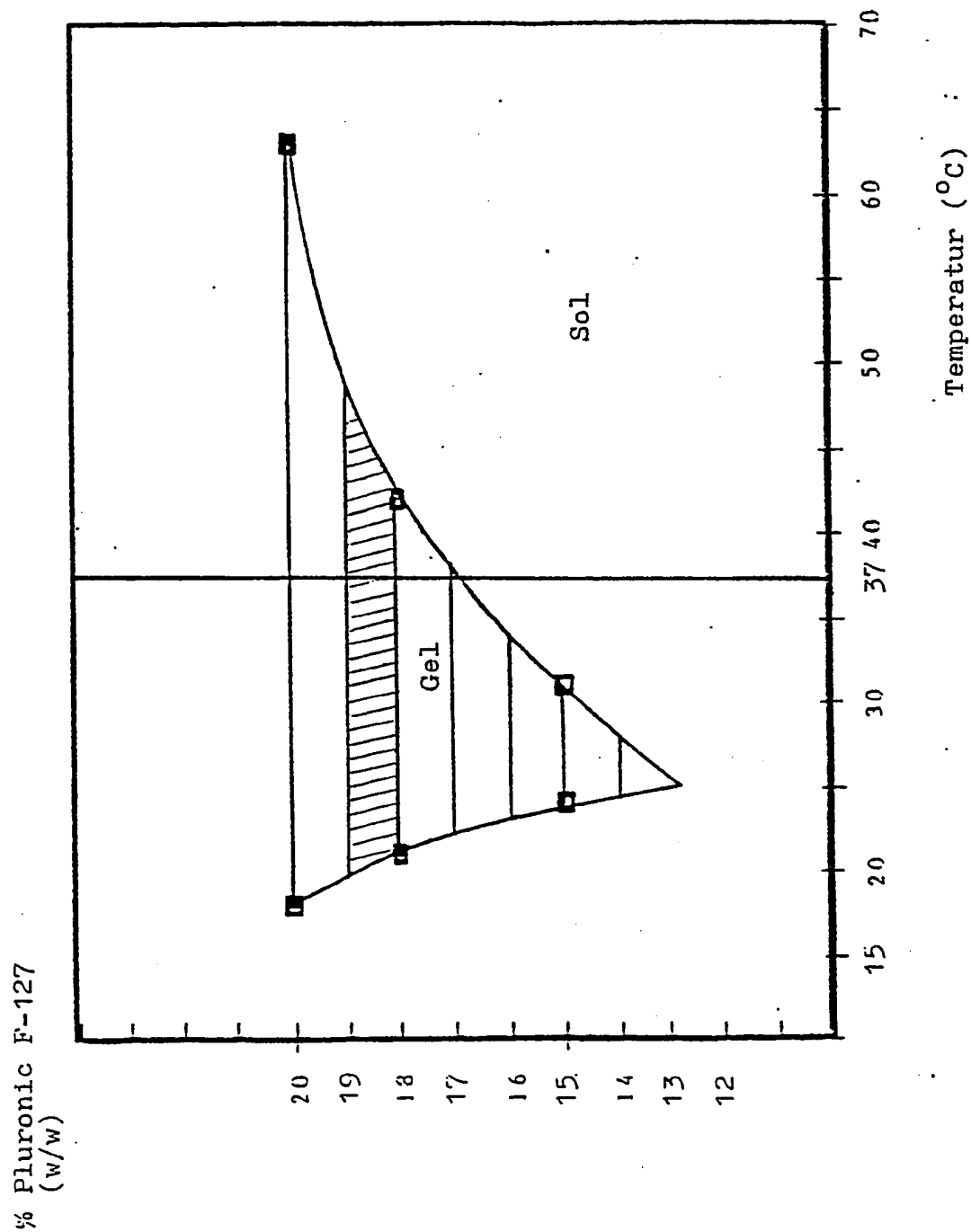


Abb. 2: Gel-Sol-Zustände von Pluronic F-127-Lösungen



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/DE 85/00237

International Application No

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁴ : A 61 K 47/00; A 61 K 31/557; A 61 K 49/00																													
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="height: 40px; vertical-align: bottom; border-right: 1px solid black;">Int. Cl.⁴</td> <td>A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ⁴	A 61 K																							
Classification System	Classification Symbols																												
Int. Cl. ⁴	A 61 K																												
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 15%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X.Y</td> <td>FR. A. 2400903 (KREZANOSKI J.Z.) 23 March 1979. see page 4. lines 7-30; page 8, lines 8-16; page 12, lines 12-22; example; claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X.Y</td> <td>CA. A. 1072413 (WEST LABORATORIES, INC) 26 February 1980. see page 5, paragraph 2; claims; example VIII; cited in the application</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X.Y</td> <td>DE. A. 2708152 (FLOW PHARMACEUTICALS, INC) 08 September 1977. see claims; example; cited in the application</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X.Y</td> <td>LU. A. 68215 (FLOW PHARMACEUTICALS INC.) 21 February 1974. see page 3. lines 6-34; page 7, lines 6-20; example; claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X.Y</td> <td>GB. A. 1516653 (WEST LABORATORIES, INC) 05 July 1978. see page 2. lines 8-21; example; claims 1-3</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X.Y</td> <td>Chemical Abstracts, Vol. 77, No. 26, 25 December 1972, Columbus, Ohio (US) I.R.Schmolka : 'Artificial skin. 1. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns' see pages 265-266. abstract 168578h. & J. Biomed. Mater.Res. 1972. 6(6) 571-82 (Eng.)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">X.Y</td> <td>Chemical Abstracts, Vol. 95, No. 10, August 1981, Columbus, Ohio (US) Chen-Chow et al. : 'In vitro release of lidocaine from pluronic F-127 gels' see page 401, abstract 49300y & Int. J. Pharm. 1981. 8(2). 89-99 (Eng.)</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Y</td> <td>US. A. 4365516 (ROCKWELL INTERNATIONAL CORP.) 28 December 1982 see column 1. lines 44-60; column 2. line 33 - column 3. line 6; claim 1</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1. 7, 19 .../...</td> </tr> </table> <div style="margin-top: 10px;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div> </div>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X.Y	FR. A. 2400903 (KREZANOSKI J.Z.) 23 March 1979. see page 4. lines 7-30; page 8, lines 8-16; page 12, lines 12-22; example; claims	1-21	X.Y	CA. A. 1072413 (WEST LABORATORIES, INC) 26 February 1980. see page 5, paragraph 2; claims; example VIII; cited in the application	1-21	X.Y	DE. A. 2708152 (FLOW PHARMACEUTICALS, INC) 08 September 1977. see claims; example; cited in the application	1-21	X.Y	LU. A. 68215 (FLOW PHARMACEUTICALS INC.) 21 February 1974. see page 3. lines 6-34; page 7, lines 6-20; example; claims	1-21	X.Y	GB. A. 1516653 (WEST LABORATORIES, INC) 05 July 1978. see page 2. lines 8-21; example; claims 1-3	1-21	X.Y	Chemical Abstracts, Vol. 77, No. 26, 25 December 1972, Columbus, Ohio (US) I.R.Schmolka : 'Artificial skin. 1. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns' see pages 265-266. abstract 168578h. & J. Biomed. Mater.Res. 1972. 6(6) 571-82 (Eng.)	1-21	X.Y	Chemical Abstracts, Vol. 95, No. 10, August 1981, Columbus, Ohio (US) Chen-Chow et al. : 'In vitro release of lidocaine from pluronic F-127 gels' see page 401, abstract 49300y & Int. J. Pharm. 1981. 8(2). 89-99 (Eng.)	1-21	Y	US. A. 4365516 (ROCKWELL INTERNATIONAL CORP.) 28 December 1982 see column 1. lines 44-60; column 2. line 33 - column 3. line 6; claim 1	1. 7, 19 .../...
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																											
X.Y	FR. A. 2400903 (KREZANOSKI J.Z.) 23 March 1979. see page 4. lines 7-30; page 8, lines 8-16; page 12, lines 12-22; example; claims	1-21																											
X.Y	CA. A. 1072413 (WEST LABORATORIES, INC) 26 February 1980. see page 5, paragraph 2; claims; example VIII; cited in the application	1-21																											
X.Y	DE. A. 2708152 (FLOW PHARMACEUTICALS, INC) 08 September 1977. see claims; example; cited in the application	1-21																											
X.Y	LU. A. 68215 (FLOW PHARMACEUTICALS INC.) 21 February 1974. see page 3. lines 6-34; page 7, lines 6-20; example; claims	1-21																											
X.Y	GB. A. 1516653 (WEST LABORATORIES, INC) 05 July 1978. see page 2. lines 8-21; example; claims 1-3	1-21																											
X.Y	Chemical Abstracts, Vol. 77, No. 26, 25 December 1972, Columbus, Ohio (US) I.R.Schmolka : 'Artificial skin. 1. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns' see pages 265-266. abstract 168578h. & J. Biomed. Mater.Res. 1972. 6(6) 571-82 (Eng.)	1-21																											
X.Y	Chemical Abstracts, Vol. 95, No. 10, August 1981, Columbus, Ohio (US) Chen-Chow et al. : 'In vitro release of lidocaine from pluronic F-127 gels' see page 401, abstract 49300y & Int. J. Pharm. 1981. 8(2). 89-99 (Eng.)	1-21																											
Y	US. A. 4365516 (ROCKWELL INTERNATIONAL CORP.) 28 December 1982 see column 1. lines 44-60; column 2. line 33 - column 3. line 6; claim 1	1. 7, 19 .../...																											
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search 15 October 1985 (15.10.85) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report 20 November 1985 (20.11.85) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 15 October 1985 (15.10.85)	Date of Mailing of this International Search Report 20 November 1985 (20.11.85)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																							
Date of the Actual Completion of the International Search 15 October 1985 (15.10.85)	Date of Mailing of this International Search Report 20 November 1985 (20.11.85)																												
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																												

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
Y	EP. A. 0012926 (BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH) 09 July 1980, see page 3, lines 28-37; claims 1, 7, 13 & DE. A. 3001454	5-6, 12, 17-18
Y	GB. A. 2041220 (PERSTORP AB) 10 September 1980, see column 1, lines 64-72; page 1, lines 77-99; claims 1, 4-6; cited in the application	1-4, 10, 11, 14- 16
XV	US. A. 3867521 (J.J. MISKEL et al.) 18 February 1975, see column 1, lines 52-68; column 2, lines 3-61; column 3, lines 57-68; column 3 lines 10-12; lines 20-25; example XXVII; claims	1-5, 8-17, 20, 21

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/DE 85/00237 (SA 10196)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 08/11/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2400903	23/03/79	None	
CA-A- 1072413	26/02/80	None	
DE-A- 2708152	08/09/77	US-A- 4100271	11/07/78
		JP-A- 52125619	21/10/77
		US-A- 4188373	12/02/80
		GB-A- 1571832	23/07/80
		CA-A- 1090252	25/11/80
		CH-A- 629385	30/04/82
LU-A- 68215	21/02/74	NL-A- 7310909	13/02/74
		DE-A- 2340568	21/02/74
		BE-A- 803362	08/02/74
		US-A- 3852210	03/12/74
		GB-A- 1398253	18/06/75
		AU-A- 5887973	06/02/75
		CA-A- 997647	28/09/76
		AU-B- 470214	04/03/76
		FR-A, B 2328039	13/05/77
		JP-A- 49086275	19/08/74
GB-A- 1516653	05/07/78	CA-A- 1051776	03/04/79
US-A- 4365516	28/12/82	None	
EP-A- 0012926	09/07/80	WO-A- 8001244	26/06/80
GB-A- 2041220	10/09/80	BE-A- 881351	16/05/80
		NL-A- 8000426	31/07/80
		FR-A, B 2447191	22/08/80
		DE-A- 3001454	07/08/80
		JP-A- 55102512	05/08/80
		US-A- 4352790	05/10/82
		SE-A- 7900737	30/07/80
		SE-A- 7910354	30/07/80
		SE-B- 431821	05/03/84
US-A- 3857321	18/02/75	FR-A, B 2081436	03/12/71
		GB-A- 1302471	10/01/73

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONAL APPLICATION NO.
-----PCT/DE 85/00237 (SA 10196)

CA-A-

959759

24/12/74

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 85/00237

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. -A 61 K 47/00; A 61 K 31/557; A 61 K 49/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4.	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X, Y	FR, A, 2400903 (KREZANOSKI J.Z.) 23. März 1979, siehe Seite 4, Zeilen 7-30; Seite 8, Zeilen 8-16; Seite 12, Zeilen 12-22; Beispiele; Ansprüche	1-21
X, Y	CA, A, 1072413 (WEST LABORATORIES, INC.) 26. Februar 1980, siehe Seite 5, Absatz 2; Ansprüche; Beispiel VIII (In der Anmeldung erwähnt)	1-21
X, Y	DE, A, 2708152 (FLOW PHARMACEUTICALS, INC.) 8. September 1977, siehe Ansprüche; Beispiele (In der Anmeldung erwähnt)	1-21
X, Y	LU, A, 68215 (FLOW PHARMACEUTICALS INC.) 21. Februar 1974, siehe Seite 3, Zeilen 6-34; Seite 7, Zeilen 6-20; Beispiele; Ansprüche	1-21
./.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15. Oktober 1985		20 NOV. 1985
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		G.L.M. Kruidenberg

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	GB, A, 1516653 (WEST LABORATORIES, INC.) 5. Juli 1978, siehe Seite 2, Zeilen 8-21; Beispiele; Ansprüche 1-3 --	1-21
X,Y	Chemical Abstracts, Band 77, Nr. 26, 25. Dezember 1972, Columbus, Ohio (US) I.R. Schmolka: "Artificial skin. 1. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns", siehe Seiten 265-266, Zusammenfassung 168578h, & J. Biomed.Mater.Res. 1972, 6(6) 571-82 (Eng.) --	1-21
X,Y	Chemical Abstracts, Band 95, Nr. 10, August 1981, Columbus, Ohio (US) Chen-Chow et al.: "In vitro release of lidocaine from pluronic F-127 gels" siehe Seite 401, Zusammenfassung 49300y & Int. J. Pharm. 1981, 8(2), 89-99 (Eng.) --	
Y	US, A, 4365516 (ROCKWELL INTERNATIONAL CORP.) 28. Dezember 1982, siehe Spalte 1, Zeilen 44-60; Spalte 2, Zeile 33 - Spalte 3, Zeile 6; Anspruch 1 --	1,7,19
Y	EP, A, 0012926 (BYK-GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GmbH) 9. Juli 1980, siehe Seite 3, Zeilen 28-37; Ansprüche 1,7,13 & DE, A, 3001454 --	5-6,12,17-18
Y	GB, A, 2041220 (PERSTORP AB) 10. September 1980, siehe Spalte 1, Zeilen 64-72; Seite 1, Zeilen 77-99; Ansprüche 1,4-6 (In der Anmeldung erwähnt) --	1-4,10,11, 14-16
X,Y	US, A, 3867521 (J.J. MISKEL et al.) 18. Februar 1975, siehe Spalte 1, Zeilen 52-68; Spalte 2, Zeilen 3-61; Spalte 3, Zeilen 57-68; Spalte 3, Zeilen 10-12; Zeilen 20-25; Beispiel XXVII; Ansprüche -----	1-5,8-17, 20,21

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/DE 85/00237 (SA 10196)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 08/11/85

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2400903	23/03/79	Keine	
CA-A- 1072413	26/02/80	Keine	
DE-A- 2708152	08/09/77	US-A- 4100271	11/07/78
		JP-A- 52125619	21/10/77
		US-A- 4188373	12/02/80
		GB-A- 1571832	23/07/80
		CA-A- 1090252	25/11/80
		CH-A- 629385	30/04/82
LU-A- 68215	21/02/74	NL-A- 7310909	13/02/74
		DE-A- 2340568	21/02/74
		BE-A- 803362	08/02/74
		US-A- 3852210	03/12/74
		GB-A- 1398253	18/06/75
		AU-A- 5887973	06/02/75
		CA-A- 997647	28/09/76
		AU-B- 470214	04/03/76
		FR-A, B 2328039	13/05/77
		JP-A- 49086275	19/08/74
GB-A- 1516653	05/07/78	CA-A- 1051776	03/04/79
US-A- 4365516	28/12/82	Keine	
EP-A- 0012926	09/07/80	WO-A- 8001244	26/06/80
GB-A- 2041220	10/09/80	BE-A- 881351	16/05/80
		NL-A- 8000426	31/07/80
		FR-A, B 2447191	22/08/80
		DE-A- 3001454	07/08/80
		JP-A- 55102512	05/08/80
		US-A- 4352790	05/10/82
		SE-A- 7900737	30/07/80
		SE-A- 7910354	30/07/80
		SE-B- 431821	05/03/84
US-A- 3867521	18/02/75	FR-A, B 2081436	03/12/71
		GB-A- 1302471	10/01/73

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/ DE 85/00237 (SA 10196)

CA-A- 959759 24/12/74

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

